

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/20	U	7329-4C		
	E	7329-4C		
45/08	A A G	8415-4C		
	A A H	8415-4C		
	A B E	8415-4C		

審査請求 未請求 請求項の数18(全 25 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-32763	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成5年(1993)1月27日	(72)発明者	栞野 正 大阪府茨木市三島丘2丁目12番39-1号
(31)優先権主張番号	特願平4-13511	(72)発明者	山田 正幸 兵庫県川西市大和西2丁目11番地の6
(32)優先日	平4(1992)1月29日	(72)発明者	菊田 潤一 大阪府吹田市山田西1丁目23番A11-202号
(33)優先権主張国	日本(J P)	(74)代理人	弁理士 銀田 充生 (外1名)

(54)【発明の名称】 口腔内溶解型錠剤およびその製造法

(57)【要約】

【目的】 口腔内での適度な崩壊性、溶解性を有しかつ製造時及び保存時に崩れない適度な強度を有する口腔内溶解型錠剤を簡易に得る。

【構成】 ビタミン、胃腸薬、解熱鎮痛消炎剤などの薬効成分と、砂糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜、糖アルコール、4炭糖などの糖類と、前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を、圧力3~160Kg/cm²程度で打錠する。前記薬効成分の量は、前記混合物に対して0.05~90重量%程度、前記糖類の量は、前記混合物に対して10~90重量%程度である。水分を、前記混合物に対して0.3~10重量%程度含有させる。この方法により、空隙率20~80%程度の多孔性構造を有する口腔内溶解型錠剤が得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠する口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項2】 薬効成分と糖類を含む混合物に、前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含有させて打錠する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項3】 薬効成分を0.05～90重量%含む混合物を打錠する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項4】 薬効成分として、ビタミン、生薬、解熱鎮痛消炎薬、抗不安薬、催眠鎮静薬、胃腸薬、鎮咳去痰薬、血圧降下薬、糖尿病用薬、骨粗しょう症用薬または骨格筋弛緩薬を用いる請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項5】 薬効成分としてビタミンを含有する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項6】 薬効成分として胃腸薬を含有する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項7】 薬効成分として解熱鎮痛消炎薬を含有する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項8】 薬効成分として、アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウム、酪酸リボフラビン、酢酸d- α -トコフェロールおよび塩酸ピリドキシンの少なくとも一種を含有する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項9】 薬効成分の少なくとも一部が油状のものである請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項10】 糖類を10～90重量%含む混合物を打錠する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項11】 糖類として、砂糖、濃粉糖、乳糖、蜂蜜、糖アルコールおよび4炭糖からなる群から選択された少なくとも1種を用いる請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項12】 糖類として、キシリトール、白糖およびマルチトールの少なくとも一種を含有する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項13】 崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤および着色剤からなる群から選択された少なくとも1種の添加剤を含む混合物を用いる請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項14】 水分を0.3～10重量%含む混合物を打錠する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項15】 3～160K \cdot g/cm²の圧力で打錠する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤の製造法。

【請求項16】 薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠して得られる口腔内溶解型錠剤。

【請求項17】 空隙率が20～80%の多孔性構造を有する請求項16記載の口腔内溶解型錠剤。

【請求項18】 有効量の薬効成分と水溶性糖類とを含み、硬度2～25kg及び空隙率20～80%を有する多孔性構造の口腔内溶解型錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ビタミン、解熱鎮痛消炎薬、降圧薬、向精神薬、糖尿病薬等の薬効成分と糖類とを含有し、適度な強度と口腔内での速い溶解性および崩壊性を持つ口腔内溶解型錠剤およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】最近、老化の生理学的研究から、医薬、医薬品、介護の問題に至るまで、高齢患者治療のために総合的な観点から多数の研究が行なわれている。その中でも、厚生省のシルバースサイエンス研究によれば、「高齢者に投与最適新規製剤及び新規包装容器の作成研究」（東京女子医大、杉原正泰氏ほか）という興味ある研究報告が行なわれている（薬事日報 平成元年8月22日発行）。例えば、新規薬剤として、a)口腔溶解型製剤、b)ペースト状製剤、c)ゼリー状製剤がとり上げられており、中でも口腔溶解型製剤及びペースト状製剤はその服用の容易さ、安定性より共に高齢者にとって服用が容易な製剤とされている。特に、上記した口腔溶解型製剤においては口腔内で溶解する基剤としてポリエチレングリコール1000、口腔内温度で融解する基剤として油脂基剤が選択され、さらに味覚、テクスチャーなどの官能性と成形性も考慮して、白糖・マンニトが添加されている。成形は、PTP（Press Through Package）で用いる塩化ビニール成形シートのポケット部に加熱融解した基剤を充填後、放冷成形している。これによって高齢者用の口腔溶解型固型製剤を得ている。

【0003】特開昭52-76420号公報には、「-30℃～-25℃で凍結する不活性溶剤5～80重量%と錠剤にすべき物とのかゆ状物混合物または溶液を、液体窒素等の不活性冷却媒体中に入れて固化させた後、得られた顆粒を溶剤の凍結点以下で圧縮して錠剤とし、凍結乾燥または空気乾燥により溶剤を除去することによって、崩壊速度が大きく、急速に溶解する多孔性錠剤を製造する方法」が記載されている。

【0004】また、特公昭58-24410号公報には、「錠剤内容物を錠剤内容物に対して不活性な-30℃～-25℃で凍結する溶剤（例：水、シクロヘキサン、ベンゼン）と混合し、この際、溶剤を全混合物の5～80重量%とし、混合物を不活性冷却媒体中に入れることにより固化させ、溶剤の凍結点より低い温度で圧縮して錠剤とし、さらに凍結乾燥または自然乾燥等により溶剤を揮発させて崩壊性の良好な多孔性錠剤を製造する方法」が記載されている。

【0005】さらに、特開昭61-15830号公報には、製錠剤と、製薬用甘味料および可塑剤を含む製薬用

基材とを含み、多孔性極微細結晶構造を有する制酸剤組成物が記載されている。

【0006】一方、外国では、高齢者で使用される医薬品の研究に関するガイドライン(USA・FDA1983)があり、口腔溶解型固型製剤としては、R. P. Scherer社(イギリス)の「Zydys(商品名)」などが商品化されている。該製剤の組成は明らかではないが、薬効成分、ポリマー、糖類等を配合し、溶解後凍結乾燥することにより製造されている(マニファクチュアリングケミスト、Manuf. Chemist, Feb. 36 (1990))。

【0007】しかしながら、上記した従来の製剤は、口腔内溶解型製剤として実用性の面からみると、製剤の保存性、溶解性、薬物に対する適用範囲等において未だ充分とは云えない。たとえば、前記特開昭61-15830号公報記載の組成物では、成分を加熱溶解しているため、薬効成分の適用範囲が限定されると共に、製剤の口腔内での崩壊性が充分とはいえない。また、上述した「Zydys(商品名)」は、薬効成分の水溶性、製剤の強度、薬効成分の含有率などに問題があり高齢者用として満足できるものではない。

【0008】さらに、崩壊性、溶解性の速い錠剤は得てして強度が弱いというのが一般的である。したがって、実用上必要な口腔内での優れた崩壊性、溶解性と共に、製剤工程として流通過程において壊れないような適度の強度を有する製剤を開発する必要がある。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、口腔内での適度な崩壊性、溶解性を有しかつ製造時及び保存時に崩れない適度な強度を有する口腔内溶解型錠剤を提供することにある。

【0010】本発明の他の目的は、上記のような優れた性能を有する口腔内溶解型錠剤を、複雑な工程を経ることなく、簡易に得ることのできる口腔内溶解型錠剤の製造法を提供することにある。

【0011】本発明のさらに他の目的は、高齢者や小児にとっても服用容易な、実用性のある口腔内溶解型錠剤およびその製造法を提供することにある。

【0012】

【発明の構成】本発明者らは、上記したような事情に鑑み、口腔内溶解型錠剤の開発を図るべく種々検討したところ、従来の製造法では必須であった加熱、融解、溶解、凍結手段を用いることなく、薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠し、乾燥すると、予想外にも製造工程及び保存、流通過程で崩れない適度な強度を有しかつ口腔内で速やかに崩壊、溶解する多孔性構造が得られること、および、この錠剤が口腔内溶解型錠剤として十分満足のできる性質を有していることを見出した。本発明は、これらの知見に基づいて完成されたものである。

【0013】すなわち、本発明は、薬効成分と糖類と前

記糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠する口腔内溶解型錠剤の製造法を提供する。

【0014】本発明は、また、前記製造法によって得られる口腔内溶解型錠剤を提供する。

【0015】本発明は、さらに、有効量の薬効成分と水溶性糖類とを含み、硬度2〜2.5 kg及び空隙率20〜80%を有する多孔性構造の口腔内溶解型錠剤を提供する。

【0016】本発明に用いられる薬効成分としては、固形状、粉末状、結晶状、油状、溶液状など何れの形状のものでもよく、例えば、滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、胃腸薬、制酸剤、鎮咳止咳剤、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

【0017】滋養強壮保健薬には、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE(酢酸 α -アトコフェロールなど)、ビタミンB₁(ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など)、ビタミンB₂(醣酸リボフラビンなど)、ビタミンB₆(塩酸ピリドキシンなど)、ビタミンC(アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど)、ビタミンB₁₂(酢酸ヒドロコキソバラミンなど)などのビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク；アミノ酸；オリゴ糖；生薬などが含まれる。

【0018】解熱鎮痛消炎薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、d-1-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、クトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ベンゾジンなどが挙げられる。

【0019】向精神病薬としては、例えば、クロルプロマジン、レセピンなどが挙げられる。抗不安薬としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが例示される。抗うつ薬としては、例えば、イミプラミン、マプロチリン、アンフェタミンなどが例示される。催眠鎮静薬としては、例えば、エスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、フェノバルビタールナトリウムなどが例示される。鎮痙薬には、例えば、臭化水素酸スコポラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ババピンなどが含まれる。

【0020】胃腸薬には、例えば、ジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、リパーゼAP、ケイヒ油など

の健胃消化剤；塩化ペルベリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが含まれる。制酸剤としては、例えば、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

【0021】鎮咳去痰剤としては、例えば、塩酸クロベラスチン、臭化水素酸デキストロメトルファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンなどが挙げられる。歯科口腔用薬としては、例えば、オキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが例示される。

【0022】抗ヒスタミン剤としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸ソチベンジル、d1-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。強心剤としては、例えば、塩酸エチレフリンなどが挙げられる。不整脈用剤としては、例えば、塩酸プロカイナミド、塩酸プロプラノロール、ビンドロールなどが含まれる。利尿剤としては、例えば、イソソルビド、フロセミドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、例えば、塩酸テラプリル、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、メチルドパなどが挙げられる。

【0023】血管収縮剤としては、例えば、塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。冠血管拡張剤としては、例えば、塩酸カルボクローメン、モルシドミン、塩酸ベラパミルなどが挙げられる。末梢血管拡張剤としては、例えば、シナリジンなどが例示される。利胆剤としては、例えば、デヒドロコール酸、トレピブトンなどが例示される。

【0024】抗生物質には、例えば、セファレキシン、アモキシシリン、塩酸ピメシリン、塩酸セフォチアムなどのセフェム系、ベネム系およびカルバペネム系抗生物質などが含まれる。化学療法剤としては、例えば、スルファミンゾール、チアゾスホンなどが挙げられる。糖尿病用剤としては、例えば、トルブタミド、ボグリボースなどが挙げられる。骨粗しょう症用剤としては、例えば、イブリラボンなどが挙げられる。骨格筋弛緩薬としては、メトカルバモールなどが挙げられる。

【0025】薬効成分は、一般に医薬、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また、薬効成分の少なくとも一種が油状のものであってもよい。

【0026】本発明で用いられる薬効成分の好ましいものとしては、例えば上述したビタミン、生薬、解熱鎮痛消炎薬、抗不安薬、催眠鎮静薬、胃腸薬、鎮咳去痰剤、血圧降下剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬などが挙げられる。

【0027】前記薬効成分と糖類と水を含む混合物中

の薬効成分の含有量は、薬効成分の種類などによって異なるが、通常0.05～90重量%、好ましくは0.1～70重量%、さらに好ましくは0.3～60重量%程度である。

【0028】本発明に用いられる糖類としては、水溶性で薬効成分に対して悪影響（例えば、薬効成分の分解など）を及ぼさないものであれば如何なるものでもよく、例えば、砂糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜、糖アルコールなどが用いられる。

【0029】砂糖としては、例えば、白糖、カップリングシュガー、フラクトオリゴ糖、パラチノースなどが用いられる。澱粉糖としては、例えば、ブドウ糖、麦芽糖、粉飴、水飴、異性化糖（果糖）などが用いられる。乳糖としては、例えば、乳糖、異性化乳糖（ラクチュロース）、還元乳糖（ラクチトール）などが用いられる。蜂蜜としては、一般に食用に用いられる各種のものが用いられる。糖アルコールとしては、例えば、ソルビトール、マンニトール、還元麦芽糖水飴（マルチトール）、還元澱粉糖化物、キシトール、還元パラチノースなどが用いられる。その他、ブドウ糖を酸酵させた4炭糖（例えば、エリスリトールなど）なども用いられる。これらの糖類は、単独でまたは、二種以上を併用して用いてもよい。

【0030】本発明に用いられる糖類の好ましいものとしては、例えば白糖、ブドウ糖、マルチトール、キシトール、エリスリトールなどが好ましい。

【0031】前記糖類の平均粒子径は、通常1～100 μm 、好ましくは20～70 μm 、さらに好ましくは30～50 μm 程度である。

【0032】前記混合物中の糖類の含有量は、薬効成分の種類によって異なるが、通常10～90重量%、好ましくは20～85重量%、さらに好ましくは30～80重量%程度である。

【0033】例えば、投与量の少ない薬効成分を用い、前記混合物中の薬効成分の含有量を0.1～10重量%とする場合には、前記混合物中の糖類の含有量は、通常30～90重量%、好ましくは50～85重量%、さらに好ましくは60～85重量%程度である。投与量の少ない薬効成分としては、ジアセラム等が挙げられる。

【0034】また、投与量の中程度の薬効成分を用い、前記混合物中の薬効成分の含有量を10～30重量%とする場合には、前記混合物中の糖類の含有量は、通常20～90重量%、好ましくは30～80重量%、さらに好ましくは40～75重量%程度である。投与量の中程度の薬効成分としては、解熱鎮痛消炎薬等が挙げられる。

【0035】さらに、投与量の多い薬効成分を用い、前記混合物中の薬効成分の含有量を30～70重量%とする場合には、前記混合物中の糖類の含有量は、通常10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好

ましくは20〜50重量%程度である。投与量の多い薬効成分としては、ビタミンC等が挙げられる。

【0036】前記混合物は、本発明の効果に支障のない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を含んでいてもよい。

【0037】前記添加剤として、例えば、崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤などが挙げられる。

【0038】崩壊剤としては、例えば、コーンスターチやパレイシヨデンランなどデンラン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ポリビニルアルコールなどが例示される。結合剤としては、例えば、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。

【0039】酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば、重曹などが挙げられる。人口甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カルシウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

【0040】香料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが例示される。着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素；ベンガラなどが挙げられる。

【0041】これらの添加剤は、1種または2種以上、例えば、薬効成分と糖類との混合物、水分添加時、練合時あるいはそれらの前後の工程で、適宜適量添加することができる。

【0042】前記混合物中の水分量は、前記混合物中に含まれる糖類の粒子表面が湿る程度の量であればよい。本発明では、糖類粒子の表面が湿る程度の水分が添加されるため、打錠し乾燥すると、糖類粒子同士が融着し、口腔内溶解型錠剤として適度な空隙率および硬度を有する多孔性錠剤が得られる。

【0043】水分の添加量は、前記薬効成分、糖類および添加剤の種類や量によって異なるが、通常、前記薬効成分等を含む混合物に対して0.3〜10重量%、好ましくは0.3〜7重量%、より好ましくは0.5〜3重量%、さらに好ましくは0.7〜3重量%、最も好ましくは1〜3重量%程度である。水分の添加量が少なくて、錠剤強度が小さくなり、逆に多い場合は、打錠時に薬効成分が成型装置（例えば、杵、臼など）に付着し易く錠剤の製造が困難となる。

【0044】より具体的には、例えば、糖類としてキシリトールおよび/またはマルチトールを20〜40重量%含む混合物を用いる場合は、通常、水分を前記混合物に対して0.5〜5.0重量%、好ましくは1.0〜

2.0重量%添加する。また、糖類として白糖および/またはブドウ糖を60〜80重量%含む混合物を用いる場合は、通常、水分を前記混合物に対して1.5〜2.5重量%添加する。さらに、糖類としてエリスリトールを55〜75重量%含む混合物を用いる場合は、通常、水分を前記混合物に対して1.5〜2.5重量%添加する。

【0045】水分量は、任意の原料成分又はそれらの混合物に水分を添加して調整することができる。水分の添加法は特に限定されず、一度に添加してもよく、また、滴下或いは噴霧して添加してもよい。

【0046】本発明の方法では、例えば、薬効成分と糖類および必要に応じて前記添加剤を含む混合物に、前記混合物中に含まれる糖類粒子の表面が湿る程度の水分を添加することができる。

【0047】薬効成分と糖類等との混合は、製剤の製造において一般に用いられる混合方法、例えば、混合、練合、篩過などにより行われる。具体的には、パチカルグラニューレータGV10（パウレック社製）、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）、ジャイロシフター（徳寿製作所製）などを用いて混合することができる。

【0048】薬効成分、糖類および水を含む混合物は、通常、打錠する前に練合される。水分を含む混合物の練合には、製剤の製造手段として一般に用いられる方法を用いることができる。例えば、薬効成分と糖類等とを混合する際に用いられる上述の装置などを用いて練合できる。

【0049】上記打錠には、一般に錠剤の成型または造粒に用いられる装置が用いられる。例えば、単発錠剤機（菊水製作所製）、ロータリー式錠剤機（菊水製作所製）などが用いられる。打錠の際の成型圧力は、通常3〜160Kg/cm²、好ましくは5〜130Kg/cm²、より好ましくは8〜50Kg/cm²程度である。打錠時の温度は、糖類粒子が溶解又は溶融しない程度であり、通常室温（例えば20〜30℃程度）、好ましくは約25℃である。

【0050】また、上記のようにして得られた錠剤を、さらに乾燥するのが好ましい。乾燥は、例えば真空乾燥、凍結乾燥、自然乾燥など一般に製剤の製造において用いられる何れの方法によっても行うことができる。

【0051】これらの錠剤は、さらに、それが有する強度、溶解性に悪影響を与えない程度に、一般に被覆剤の製造において用いられるコーティング法によって被覆されていてもよい。

【0052】かくして得られる本発明の口腔内溶解型錠剤は、多孔性構造を有している。ここで言う多孔性構造とは、通常空隙率が20〜80%、好ましくは30〜70%のものを意味する。そのため、本発明の錠剤は、口腔内での崩壊性および溶解性に優れ、さらに落下強度も

強い。

【0053】すなわち、本発明の口腔内溶解型錠剤においては、口溶け（健康な成人男子の口腔内の唾液で錠剤が完全に溶解するまでの時間）は、通常0.05～3.0分、好ましくは0.1～1.5分程度、崩壊時間（日本薬局方第12改正に記載されている崩壊試験法による測定値）は、通常0.05～3.0分、好ましくは0.1～1.5分程度、硬度（錠剤硬度計による測定値）は、通常2～25kg、好ましくは3～20kg程度、落下強度（錠剤を30cmの高さからガラス板の上に落下させたときの破損率）は、通常0～70%、好ましくは0～40%程度である。

【0054】従って、本発明の口腔内溶解型錠剤は、高齢者用、小児用の服用しやすい製剤として、また一般人用の安全な製剤として、同一の薬効成分を含有する従来の製剤と同様に種々の病気の治療、予防に用いることができ、しかも長期間の保存、安定性に優れている。

【0055】本発明の口腔内溶解型錠剤は、前記薬効成分を、通常0.05～90重量%、好ましくは0.1～70重量%、さらに好ましくは0.3～60重量%程度、糖類を、通常10～90重量%、好ましくは20～85重量%、さらに好ましくは30～80重量%程度含む。

【0056】本発明の口腔内溶解型錠剤が投与量の少ない薬効成分を含む場合には、前記薬効成分の含有量は、錠剤中、通常0.1～10重量%程度、糖類の含有量は、錠剤中、通常30～90重量%、好ましくは50～85重量%、さらに好ましくは60～85重量%程度である。

【0057】また、本発明の口腔内溶解型錠剤が投与量の中程度の薬効成分を含む場合には、前記薬効成分の含有量は、錠剤中、通常10～30重量%程度、糖類の含有量は、錠剤中、通常20～90重量%、好ましくは30～80重量%、さらに好ましくは40～75重量%程度である。

【0058】さらに、本発明の口腔内溶解型錠剤が投与量の多い薬効成分を含む場合には、前記薬効成分の含有量は、錠剤中、通常30～70重量%程度、糖類の含有量は、錠剤中、通常10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%程度である。

【0059】本発明の口腔内溶解型錠剤は、同じ薬効成分を含む従来の錠剤と同様に投与することができる。配合される薬効成分の種類、対象患者の症状などにより異なるが、一般に、成人においては、例えば薬効成分がジアゼパムの場合には、本発明の錠剤を、その薬効成分の量が一日につき約0.01mg～100mg、好ましくは0.1～30mg、より好ましくは0.3～10mgとなるよう1～3回に分割し経口投与する。また、例えば、成人の滋養強壮保健薬として、ビタミンCを含む

本発明の口腔内溶解型錠剤を経口投与する場合は、ビタミンCの量が一日につき約2mg～2000mg、好ましくは100～2000mgとなるよう本発明の錠剤を投与する。

【0060】

【発明の効果】本発明の口腔内溶解型錠剤は、優れた溶解性、崩壊性を有しているため服用が容易であり、かつ適度な強度を有しているため長期間の保存、安定性に優れている。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

【0061】また、本発明の製造法によれば、上記のような優れた性能を有する口腔内溶解型錠剤を、複雑な工程を経ることなく、極めて簡易に製造することができる。

【0062】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するがこれらは、本発明を限定するものではない。

【0063】参考例1

攪拌造粒機（バーチカルグラニュレーターVG10、パウレック社製）に、アスコルビン酸、酪酸リボフラビン、 α -D-グルコース、キシリトール、マルチトール、コーンスターチ、アスパルテーム、アラビアゴム末をそれぞれ下記表1の様に添加して、1分間混合した。次に水200mlを加えて練合し、箱型真空乾燥機（楠木製作所製）を用いて真空乾燥後、整粒機（パワミル、昭和化学機械製）で顆粒として、ステアリン酸マグネシウム添加（0.5%）後、混合機（タンブラーミキサー、昭和化学機械製）で3分間混合した。単発錠剤機（菊水製作所製）を用いて20mm ϕ 隅角平面の枠で圧力1910K g/cm^2 （力：6000Kg）で打錠することによって約900個の錠剤を得た。

【0064】参考例2

練合機（万能練合機、畑鉄工所製）にジアゼパム、白糖、ブドウ糖、バレイショデンプン、クエン酸、ゼラチン、食用黄色5号色素をそれぞれ表2の様に添加し2分間混合した。次に50mlのアルコールと50mlの水を加えて練合し、箱型真空乾燥機（楠木製作所製）を用いて真空乾燥後、整粒機（フィッツミル、ホソカワミクロン製）で顆粒として、ショ糖脂肪酸エステル添加（0.5%）後、混合機（V型ミキサー、パターソンキリー製）1分間混合した。ロータリー錠剤機（コレク119K、菊水製作所製）を用いて15mm ϕ 隅角平面の枠で圧力1980K g/cm^2 （力：3500Kg）で打錠することによって約900個の錠剤を得た。

【0065】参考例3

流動層造粒機（FD-5S、パウレック社製）に、イブプロフェン、カフェイン、エリスリトール、クエン酸、カルメルローズカルシウム、コーンスターチ、ステビア、メントールをそれぞれ下記表3の様に添加し、3分間混

合した。次にスプレーで水120mlを加えて造粒し、続いて乾燥後、整粒機（パワーミキサー、昭和化学機械製）で顆粒として、ステアリン酸マグネシウム0.2%とタルク1.8%を添加後、混合機（タンブラーミキサー、昭和化学機械製）で3分間混合した。ロータリー式錠剤機（コレクト19K、菊水製作所製）を用いて15mmφ隅角平面の枠で圧力1700Kg/cm²（力：3000Kg）で打錠することによって約900個の錠剤を得た。

【0066】参考例4

水の添加量を40ml（2%）にし、圧力を32Kg/cm²（力：100Kg）にして打錠する以外は、参考例1と同様にして錠剤約900個を得た。

【0067】実施例1

攪拌造粒機（バーチカルグラニューレーターVG10、パウレック社製）に、アスコルビン酸、酪酸リボフラビン、d-α-トコフェロール、キシリトール、マルチトール、コーンスターチ、アスパルテーム、アラビアゴム末をそれぞれ下記表1の様に添加して、1分間混合した。次に、水32mlを加えて練合し、単発錠剤機（菊水製作所製）を用いて20mmφ隅角平面の枠で圧力32Kg/cm²（力：100Kg）で打錠することによって約800個の錠剤を得た。さらに、箱型真空乾燥機（楠木製作所製）を用いて真空乾燥した。

【0068】

【表1】

表 1

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
アスコルビン酸	370
アスコルビン酸ナトリウム	420
酪酸リボフラビン	2.2
d-α-トコフェロール	112
キシリトール	600
マルチトール	100
コーンスターチ	383.8
アスパルテーム	2
アラビアゴム末	10
計	2000

実施例2

練合機（万能練合機、畑鉄工所製）にジアセバム、白糖、ブドウ糖、バレイショデンプン、クエン酸、ゼラチン、食用黄色5号色素をそれぞれ下記表2の様に添加し、2分間混合した。次に、10mlのアルコールと10mlの水を加えて練合し、錠剤機（単発錠剤機、菊水

製作所製）を用いて10mmφ普通面の枠で圧力38Kg/cm²（力：30Kg）で打錠することによって約800個の錠剤を得た。さらに箱型真空乾燥機（楠木製作所製）を用いて真空乾燥した。

【0069】

【表2】

表 2

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位 g)
ジアゼパム	1
白糖	271.45
ブドウ糖	100
パレイショデンブシ	100
クエン酸	25
ゼラチン	2.5
食用黄色5号色素	0.05
計	500

実施例 3

流動層造粒機 (FD-5S、パウレック社製) に、イブプロフェン、カフェイン、エリスリトール、クエン酸、カルメロースカルシウム、コーンスターチ、ステビア、メントールをそれぞれ下記表3の様に添加し、3分間混合した。次にスプレーで水20mlを加えて造粒し、錠

剤機 (単発錠剤機、菊水製作所製) 15mmφの隅丸平面の枠で圧力34Kg/cm² (力: 60Kg) で打錠し、約800個の錠剤を得た。さらにミニジェットオーブン (富山産業製) を用いて通風乾燥した。

【0070】

【表3】

表 3

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
イブプロフェン	100
カフェイン	12.5
エリスリトール	655.5
クエン酸	100
カルメロースカルシウム	30
コーンスターチ	100
ステビア	1
メントール	1
計	1000

実施例4

成型圧力を10Kg/cm² (力:30Kg)にして打錠する以外は、実施例1と同様にして錠剤約800個を得た。

【0071】実施例5

水の添加量を10mlにして練合する以外は、実施例1と同様にして錠剤約800個を得た。

【0072】実施例6

水の添加量を100mlにして練合する以外は、実施例1と同様にして錠剤約800個を得た。

【0073】実施例7

下記表4に示す原料成分を用い、水の添加量を36mlとした以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約800個を得た。

【0074】

【表4】

表 4

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
アスコルビン酸	303
L-アスコルビン酸ナトリウム	409
酪酸リボフラビン	2
酢酸d- α -トコフェロール	100
塩酸ピリドキシン	15
キシリトール	475
白糖	234
マルチトール	50
バレイショデンプン	400
アラビアゴム末	10
アスパルテーム	2
計	2000

実施例8

下記表5に示す原料成分を用い、水の添加量を40mlとし、打錠圧を36Kg/cm²（力：110Kg）とした以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約80

0個を得た。

【0075】

【表5】

表 5

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
アセトアミノフェン	300
エテンザミド	450
無水カフェイン	50
キシリトール	405
白糖	233
マルチトール	50
コーンスターチ	500
ポリエチレングリコール6000	20
アラビアゴム末	10
アスパルテーム	2
計	2020

実施例 9

下記表6に示す原料成分を用い、水の添加量を9mlとし、打錠圧を 101Kg/cm^2 （力：80Kg）とした以外は、実施例2と同様な操作を行い、錠剤約160

0個を得た。

【0076】

【表6】

表 6

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
ジメンヒドリナート	50
臭化水素酸スコラミン	0.1
カフェイン	30
白糖	709.9
コーンスターチ	100
バレイショデンプン	100
アラビアゴム末	10
計	1000

実施例10

下記表7に示す原料成分を用い、水の添加量を11ml
とし、打錠圧を127Kg/cm² (力:100Kg)
とした以外は、実施例2と同様な操作を行い、錠剤約1

600個を得た。

【0077】

【表7】

表 7

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
イデベノン	30
キシリトール	500
白糖	215
バレイショデンプン	250
ゼラチン	5
計	1000

実施例11

下記表8に示す原料成分を用い、水の添加量を28ml
とし、打錠圧を38Kg/cm² (力:120Kg)と
した以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約80

0個を得た。

【0078】

【表8】

表 8

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
アセトアミノフェノン	300
マレイン酸クロロフェニラミン	2.5
リン酸ジヒドロコデイン	8
ノスカピン	16
d1-塩酸メチルエフェドリン	20
セラチオパプチダーゼ	5
無水カフェイン	25
クムライト(商品名)*	90
キシリトール	800
ブドウ糖	418.5
コーンスターチ	300
アラビアゴム末	10
アスバルテム	5
計	2000

*水酸化アルミゲル・重曹共沈物

実施例12

下記表9に示す原料成分を用い、水の添加量を24ml
とし、打錠圧を35Kg/cm² (力:110Kg)と
した以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約80

0個を得た。

【0079】

【表9】

表 9

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
アセトアミノフェノン	300
マレイン酸クロルフェニラミン	2.5
リン酸ジヒドロコデイン	8
ノスカピン	16
d1-塩酸メチルエフェドリン	20
セラチオベプチダーゼ	5
グアイフェネシン	83
アスコルビン酸	100
無水カフェイン	25
白糖	628
エリスリトール	600
バレイショデンプン	200
アラビアゴム末	10
サッカリンナトリウム	2.5
計	2000

実施例13

下記表10に示す原料成分を用い、水の添加量を20mlとし、打錠圧を29Kg/cm² (力:90Kg)とした以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約80

0個を得た。

【0080】

【表10】

表 10

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
メトカルバモール	500
エテンザミド	300
無水カフェイン	30
酢酸トコフェロール	30
ジベンゾイルチアミン	8
マルチトール	500
キシリトール	312
コーンスターチ	300
ゼラチン	10
メントール	5
アスパルテーム	5
計	2000

実施例 14

下記表 11 に示す原料成分を用い、水の添加量を 24 m
 l とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行い、錠剤約

800 個を得た。

【0081】

【表 11】

表 11

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
トチュウエキス	30
ニンジンエキス	100
ロクジョウ末	5
ビタミンA	1×10^6 IU
アスコルビン酸	125
酢酸d- α -トコフェノール	5
フルスルチアミン塩酸塩	5
酪酸リボフラビン	5
塩酸ピリドキシン	12.5
酢酸ヒドロキシコバラミン	30×10^{-8}
リン酸水素カルシウム	20
沈降炭酸カルシウム	62
白糖	1305
バレイショ、デンプン	300
アラビアゴム末	10
アスパルテーム	10
レモン油	5
計	2000

実施例15

下記表12に示す原料成分を用い、水の添加量を30mlとし、打錠圧を30Kg/cm²（力：90Kg）とした以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約80

0個を得た。

【0082】

【表12】

表 12

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
大黃甘草湯エキス散	400
キシリトール	800
白糖	440
バレイショデンプン	150
コーンスターチ	200
アラビアゴム末	10
計	2000

実施例16

800個を得た。

下記表13に示す原料成分を用い、水の添加量を30m

【0083】

lとした以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約

【表13】

表 13

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
アスコルビン酸	500
L-アスコルビン酸ナトリウム	560
酪酸リボフラビン	3
白糖	512
コーンスターチ	400
アスパルテーム	5
アラビアゴム末	15
レモン油	5
計	2000

実施例17

0個を得た。

下記表14に示す原料成分を用い、水の添加量を40m

【0084】

lとし、打錠圧を29Kg/cm² (力: 90Kg)と

【表14】

した以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約80

表 14

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
香砂平胃酸加芍薬エキス (乾燥エキスとして)	700
白糖	985
コーンスターチ	300
アラビアゴム末	10
アスバルテム	5
計	2000

実施例 18

下記表 15 に示す原料成分を用い、水の添加量を 24ml とし、打錠圧を 25Kg/cm^2 (力: 80Kg) とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行い、錠剤約 80

0 個を得た。

【0085】

【表 15】

表 15

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
安中散	500
ソルビット	700
白糖	485
パレイショデンプン	300
アスバルテム	5
アラビアゴム末	10
計	2000

実施例 19

下記表 16 に示す原料成分を用い、水の添加量を 10ml とし、打錠圧を 25Kg/cm^2 (力: 80Kg) とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行い、錠剤約 40

0 個を得た。

【0086】

【表 16】

表 16

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
イブリフラボン	200
キシリトール	645
バレイショデンプン	150
ゼラチン	5
計	1000

実施例20

下記表17に示す原料成分を用い、水の添加量を16m
lとした以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約

800個を得た。

【0087】

【表17】

表 17

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
メチルドバ	500
キシリトール	800
白糖	280
コーンスターチ	400
ポリエチレングリコール6000	10
アラビアゴム末	15
アスパルテーム	5
計	2010

実施例21

下記表18に示す原料成分を用い、水の添加量を24m
lとし、打錠圧を25Kg/cm² (力:80Kg)と
した以外は、実施例1と同様な操作を行い、錠剤約80

0個を得た。

【0088】

【表18】

表 18

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
トルブタミド	500
キシリトール	1090
バレイショデンブン	400
アラビアゴム末	10
計	2000

実施例22

下記表19に示す原料成分を用い、アルコールと水の添加量をそれぞれ6mlとし、9mmφの枠により31K g/cm² (力: 20Kg)の圧力で打錠した以外は、

実施例2と同様な操作を行い、300mg錠を約1000個得た。

【0089】

【表19】

表 19

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
ジアゼバム	1
キシリトール	160
白糖	78
バレイショデンブン	60
アラビアゴム末	1
計	300

実施例23

下記表20に示す原料成分を用いた以外は、実施例22と同様な操作を行い、300mg錠を約1000個得

た。

【0090】

【表20】

表 20

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
ジアゼパム	10
キシリトール	160
白糖	68
バレイショデンプン	60
アラビアゴム末	1
計	300

実施例24

下記表21に示す原料成分を用いた以外は、実施例22
と同様な操作を行い、300mg錠を約1000個得

た。

【0091】

【表21】

表 21

処 方

原 料 名	添 加 量 (単位g)
ジアゼパム	20
キシリトール	160
白糖	58
バレイショデンプン	60
アラビアゴム末	1
計	300

試験例

本発明の効果をより詳しく説明するために、実施例で得られた錠剤について、下記のような錠剤特性を測定した。得られた結果を表22～表24に示す。また、対照として参考例で得られた錠剤についても同様に測定した。その結果を表25に示す。

(1) 空隙率

錠剤の空隙率を次式により求めた。

【0092】空隙率 = $\left[\left(\frac{\text{錠剤の体積} - \text{錠剤重量} / \text{原料成分の真比重}}{\text{錠剤の体積}} \right) \times 100 \right]$

(2) 口溶け

健康な成人男子（年齢45歳、身長165cm、体重55kg）の口腔内のだ液で錠剤が完全に溶解するまでの

時間を測定した。試験は2回行なわれ、結果は2回の平均値を表す。

(3) 崩壊時間

日本薬局方第12改正に記載されている崩壊試験法により測定した。試験は6回行なわれ、結果は6回の平均値を表す。

(4) 硬度

錠剤硬度計（TH-100、富山産業製）を用いて測定した。試験は10回行なわれ、結果は10回の平均値を表す。

(5) 落下強度

錠剤を30cmの高さからガラス板の上に落下させた時の破損率を測定した。試験は10回行なわれ、結果は1

0回の平均値を表す。
【0093】

【表22】

表22

	実 施 例						
	1	2	3	4	5	6	7
口落け (分)	0.8	0.5	0.6	0.3	0.5	1.2	1.2
崩壊時間 (分)	0.5	0.4	0.3	0.2	0.4	0.8	0.6
硬度 (k g)	14	5	7	7	10	16	12
落下強度 (%)	0	0	0	60	50	0	0
空隙率 (%)	45	53	38	65	50	39	46
成型圧力 (kg/cm^2)	32	38	34	10	32	32	32
使用された水の重量 (% (w/w))	1.6	2.0	2.0	1.6	0.5	5.0	1.8

【0094】

【表23】

表23

	実 施 例									
	8	9	1 0	1 1	1 2	1 3	1 4			
口溶け (分)	1. 0	0. 8	0. 8	1. 4	1. 2	1. 1	1. 5			
崩壊時間 (分)	0. 5	0. 4	0. 5	0. 8	0. 8	0. 7	0. 8			
硬度 (k g)	10	10	10	14	12	8	13			
落下強度 (%)	0	0	0	0	0	0	0			
空隙率 (%)	36	52	50	30	32	35	39			
成型圧力 (kg/cm ²)	36	101	127	38	35	29	32			
使用された水の重量 (% (w/w))	2. 0	0. 9	1. 1	1. 4	1. 2	1. 0	1. 2			

【0095】

【表24】

表24

	実 施 例							
	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	2 0	2 1	
口溶け (分)	1. 0	1. 2	1. 3	1. 0	0. 7	0. 8	0. 8	
崩壊時間 (分)	0. 6	0. 6	0. 9	0. 7	0. 4	0. 6	0. 6	
硬度 (k g)	10	12	14	10	8	12	10	
落下強度 (%)	0	0	0	0	0	0	0	
空隙率 (%)	40	38	41	45	55	49	60	
成型圧力 (Kg/cm ²)	30	32	29	25	25	32	25	
使用された水の重量 (% (w/w))	1. 5	1. 5	2. 0	1. 2	1. 0	0. 8	1. 2	

【0096】

【表25】

表25

	参 考 例			
	1	2	3	4
口溶け (分)	12	8	12	2.5
崩壊時間 (分)	10	6	7	2.1
硬度 (kg)	19	8	11	8
落下強度 (%)	90	50	90	80
空隙率 (%)	15	13	17	40
成型圧力 (kg/cm^2)	1910	1980	1700	32
使用された水の重量 (% (w/w))	10	10	12	2

表22～24と表25との比較により、本発明で得られる口腔内溶解型錠剤は、溶解性、崩壊性に優れており、

さらに適度の強度を有していることがわかる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A61K 45/08

47/26

識別記号

ACJ

ADE

庁内整理番号

8415-4C

8415-4C

B 7433-4C

FI

技術表示箇所